



ACCADEMIA MEDICA DI ROMA

Mercoledì 15 novembre 2023, ore 15.00

Auditorium Prima Clinica Medica

Policlinico Umberto I, viale del Policlinico 155, Roma

La conferenza potrà essere seguita in presenza presso la sede sopra descritta oppure in streaming sulla piattaforma Zoom utilizzando il seguente link

<https://uniroma1.zoom.us/j/92312414393?pwd=cDM2bTZ3VldoWEFjSnNjNjNR6bmtJdz09>

(Meeting ID: 923 1241 4393; Passcode: accademia)

GIORNATA A TEMA

MODELLI CELLULARI E STRATEGIE TERAPEUTICHE PER LA MALATTIA DI HUNTINGTON

Moderatore:

Antonio Musarò, Sapienza Università di Roma

Relatori:

Staminali ed editing genomico per lo studio della malattia di Huntington

Dario Besusso, Università degli Studi di Milano

Dai profili trascrizionali in vitro a una terapia per

la malattia di Huntington (nel topo): il ruolo del colesterolo cerebrale

Elena Cattaneo, Università degli Studi di Milano

La storia e gli sviluppi clinici del silenziamento genico

nella malattia di Huntington

Caterina Mariotti, Istituto Neurologico Besta, Milano

La S.V. è invitata ad intervenire.

L'ACCADEMICO SEGRETARIO

ANTONIO MUSARÒ

IL PRESIDENTE

VINCENZO BARNABA

Il certificato di partecipazione verrà rilasciato solo in presenza

Elena Cattaneo, Università degli Studi di Milano

Dai profili trascrizionali in vitro a una terapia per la malattia di Huntington (nel topo): il ruolo del colesterolo cerebrale

Da oltre trent'anni il laboratorio studia la malattia di Huntington. Tra i progetti, da tempo studiamo il ruolo del colesterolo cerebrale nella malattia. Questa linea di ricerca nasce nel 1999, a seguito di un'iniziativa dell'Hereditary Disease Foundation (Los Angeles, USA) mirata a promuovere progetti che esplorassero i profili trascrizionali in modelli genetici di malattia di Huntington e in campioni tissutali autoptici da pazienti, secondo approcci analitici ad elevata profondità - rappresentati, a quell'epoca, dai "DNA microarray". La premessa era che i vincitori del finanziamento avrebbero dovuto condividere i dati in itinere, con incontri ogni sei mesi. Questo straordinario sforzo collettivo culminò, nel 2002, con la pubblicazione di otto articoli su Human Molecular Genetics.

Il nostro progetto prevedeva l'utilizzo di cellule in vitro, esperimenti l'Huntingtina mutata in modo inducibile, per identificare le prime alterazioni trascrizionali misurabili dopo la sua induzione. Scoprimmo che tra i primi geni trascrizionalmente repressi, ve ne erano molti della cascata biosintetica di produzione del colesterolo, implicando - per la prima volta - il metabolismo lipidico nello sviluppo della patologia. I successivi dieci anni di ricerca hanno dimostrato che questa riduzione era misurabile anche nel cervello di sette diversi modelli animali di Huntington, e con metodi differenti (PCR, spettrometria di massa, marcatura con acqua deuterata). Parallelamente, abbiamo puntato a identificare strategie per ripristinare il livello di colesterolo cerebrale attraverso la somministrazione di colesterolo esogeno nel cervello dei topi Huntington. Una rilevante collaborazione con l'Università di Modena e Reggio Emilia ha portato allo sviluppo di nanoparticelle polimeriche modificate per veicolare colesterolo al cervello dei topi Huntington, evidenziando la capacità del trattamento nel contrastare le alterazioni comportamentale e molecolari tipiche della malattia. Si dimostrava inoltre che, in funzione della dose di colesterolo esogeno somministrata, il recupero poteva essere totale (motorio e cognitivo) o solo cognitivo, con una dose minore. Ulteriori approfondimenti hanno esplorato diverse strategie per contrastare la carenza di colesterolo cerebrale nell'Huntington, comprese le somministrazioni dirette di colesterolo nel cervello tramite minipompe, terapie geniche con l'espressione forzata di SREBP2 (il fattore di trascrizione che promuove la biosintesi di colesterolo e che risulta difettivo nell'Huntington) e l'uso di nanoparticelle di seconda generazione dotate di una maggior capacità di carico del colesterolo esogeno. Nel contesto di una importante collaborazione con l'Istituto Mario Negri di Milano, stiamo studiando la somministrazione intranasale di colesterolo nel topo Huntington. Nel nostro studio più recente, pubblicato nel 2023 sulla rivista Pharmacological Research, abbiamo confermato l'efficacia a lungo termine del colesterolo somministrato tramite nanoparticelle in un ulteriore modello animale di Huntington, anche quando veicolato in fase sintomatica.

I risultati complessivi – ottenuti attraverso sperimentazioni irrinunciabili e documentate, e coinvolgenti 381 topi – indicano che l'aumento del colesterolo cerebrale, indipendentemente dalla modalità del trattamento (con nanoparticelle, terapia genica, minipompe o infusione intranasale) e dal modello animale utilizzato, è sempre in grado di promuovere il totale recupero cognitivo, migliorare il fenotipo motorio, e contrastare la formazione di aggregati di Huntingtina mutata. Questi risultati evidenziano il potenziale traslazionale della ricerca di base per il beneficio dei pazienti. Ulteriori studi sono in corso per identificare gli effetti del colesterolo terapeutico sulla biosintesi di colesterolo e il comparto d'azione. Una review recente raccoglie e contestualizza gli anni di ricerca del laboratorio su questo tema, offrendo una panoramica degli sviluppi attuali nel

campo: Valenza M., Birolini G., Cattaneo E., "The translational potential of cholesterol-based therapies for neurological disease", Nature Review Neurology, 2023.

Curriculum Vitae

Elena Cattaneo è professoressa ordinaria di Farmacologia e co-fondatrice e direttrice del centro di ricerca sulle cellule staminali "UniStem" all'Università degli Studi di Milano. Dirige il Laboratorio di Biologia delle Cellule Staminali e Farmacologia delle Malattie Neurodegenerative del Dipartimento di Bioscienze dell'Università di Milano in convenzione con l'Istituto Nazionale di Genetica Molecolare. È nota per gli studi sulla malattia di Huntington, sulla quale lavora con l'obiettivo di capirne i meccanismi patogenetici, rallentarne il decorso o bloccarne l'insorgenza. È autrice dei libri "Ogni giorno tra scienza e politica" (Mondadori, 2016) e "Armati di Scienza" (Cortina, 2021). Accademica dei Lincei, il 30 agosto 2013 è stata nominata senatrice a vita dal presidente Giorgio Napolitano.

Caterina Mariotti, Istituto Neurologico Besta, Milano

La storia e gli sviluppi clinici del silenziamento genico nella malattia di Huntington

La presentazione è focalizzata sugli aspetti clinici della malattia di Huntington e sui recenti approcci terapeutici sperimentali mirati a modificare la storia naturale della malattia. La malattia di Huntington è stata per molto tempo, identificata con il suo sintomo più scenografico, la "Còrea", una sorta di danza causata da movimenti involontari. La sintomatologia include anche aspetti cognitivi e comportamentali che spesso sono stati motivo di emarginazione sociale sia per i pazienti sia per i loro famigliari. La mutazione genetica che causa la malattia è stata scoperta nel 1993, e il tipo di mutazione è la stessa in tutti i pazienti del mondo. Dalla scoperta del gene ad oggi sono state condotte numerose sperimentazioni cliniche che hanno testato molecole mirate ad attenuare la sintomatologia neurologica. Più recentemente sono state sviluppate nuove strategie terapeutiche che si prefiggono di rallentare o prevenire le manifestazioni dei sintomi attraverso meccanismi di "modulazione" genica che causano la riduzione della proteina associata alla malattia. Verranno illustrate le diverse fasi delle sperimentazioni cliniche che servono per testare la sicurezza e l'efficacia di un nuovo trattamento. Verrà riassunta la storia della prima sperimentazione con oligonucleotide antisense (ASO) nella malattia di Huntington e verranno illustrate le nuove sperimentazioni cliniche in corso, che prendono in considerazione nuovi approcci terapeutici caratterizzati dall'uso di piccole molecole e di vettori virali.

Curriculum Vitae

Dopo la Laurea in Medicina, la dott.ssa Mariotti ha lavorato per alcuni anni in laboratori di ricerca per le malattie neurologiche ereditarie, prima negli Stati Uniti (University of Southern California, Los Angeles) e poi in Italia, nel laboratorio di Biochimica e Genetica dell'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano. Dopo la specialità in Neurologia e poi in Genetica Medica, ha iniziato a svolgere prevalentemente attività clinica nel campo delle patologie neurologiche da espansione di triplette. Dal 1996 lavora presso l'Unità di Genetica Medica e Neurogenetica dell'Istituto Carlo Besta, dove è responsabile dell'Unità Semplice di Genetica Medica e coordina l'attività di diagnostica e ricerca clinica per le forme di atassia e paraparesi spastiche ereditarie, e per la malattia di Huntington. Dal 2017 al 2023, è stata coordinatrice del gruppo di studio per atassie e paraparesi spastiche del Network Europeo di Riferimento per le Malattie Neurologiche Rare. È parte della commissione esecutiva del Consorzio Clinico Globale per l'atassia di Friedreich (FA-GCC).

Per la malattia di Huntington, la dr. Mariotti, ha collaborato allo svolgimento di numerose sperimentazioni cliniche interventistiche in doppio cieco. Dal 2014 svolge il ruolo di PI per uno dei Centri Italiani del Progetto Enroll-HD, uno studio osservazionale multicentrico mondiale sulla storia naturale di malattia, e dal 2018 è membro eletto della commissione esecutiva dell'European Huntington Disease Network (EHDN).

Dario Besusso, Dipartimento di Bioscienze, Università degli Studi di Milano, Milano, Istituto Nazionale di Genetica Molecolare "Romeo ed Enrica Invernizzi", Milano

Staminali ed editing genomico per lo studio della malattia di Huntington

La malattia di Huntington (MH) è una malattia neurodegenerativa monogenica caratterizzata dalla progressiva alterazione dei neuroni di proiezione del corpo striato che porta progressivamente alla loro morte. Questo determina un disequilibrio nei circuiti dei nuclei basali del cervello che determina la comparsa dei movimenti involontari tipici della malattia. Questi sintomi motori hanno la peculiare caratteristica di emergere solo in età avanzata nonostante l'espressione della proteina mutata sia significativa fin dagli stadi precoci dello sviluppo embrionale. Numerose ipotesi sono state avanzate nel tempo per spiegare questo fenomeno, ma recenti analisi genomiche in ampie popolazioni di pazienti hanno suggerito un ruolo diretto del DNA della porzione ripetuta del gene HTT, piuttosto che del suo prodotto proteico, quale promotore della comparsa e dell'avanzamento patologico della MH. Grazie alle cellule staminali, oggi siamo in grado di generare modelli in vitro di neuroni affetti da MH, consentendo un'analisi dettagliata dei suoi meccanismi patologici aprendo alla possibilità di individuare nuovi bersagli terapeutici.

In questo intervento mostreremo come le recenti tecnologie di editing genomico abbinate alle cellule staminali offrono un potente strumento per modellare ed investigare in vitro i meccanismi patologici della MH.

curriculum vitae

Nel 2004, ho intrapreso il mio percorso scientifico nel campo dell'immunologia, ma nel tempo, la mia curiosità mi ha spinto a passare al coinvolgente mondo delle neuroscienze. Mi sono interessato ai complessi misteri del cervello umano, concentrandomi in particolare su una regione cruciale nota come striato, coinvolta nella patogenesi di diverse malattie neurodegenerative. Tuttavia, la mia traiettoria di ricerca ha preso una svolta significativa negli ultimi anni, coprendo un periodo di oltre un decennio, poiché sono sempre più affascinato dal potenziale delle cellule staminali pluripotenti umane nel svelare le basi fisiopatologiche della malattia di Huntington (HD).

La mia passione specifica nell'ambito della ricerca sulle cellule staminali si concentra sullo sviluppo di un approccio completo volto a comprendere i meccanismi attraverso i quali una cellula o un neurone sano, derivato da cellule staminali pluripotenti, può funzionare come agente terapeutico quando introdotto nell'ambiente affetto dalla malattia. Per raggiungere questo obiettivo, ho adottato una strategia innovativa basata sulla differenziazione in vitro delle cellule staminali pluripotenti umane per generare derivati da trapiantare nel cervello di topi affetti da HD. In questo contesto, sono profondamente impegnato nell'analizzare le intricate interazioni tra cellule donatrici e ospiti all'interno del trapianto, oltre a esplorare la connettività del trapianto. Utilizzo tecniche all'avanguardia come il sequenziamento dell'RNA a singola cellula, combinato con metodi chemogenetici per regolare finemente la funzionalità del trapianto e approcci basati su virus per esaminare le interazioni a lunga distanza e la connettività delle cellule donatrici.